

패혈증에서 혈중 스테로이드의 의의 및 기타 혈중 지표와의 연관성

아주대학교 의과대학 호흡기내과학교실

이규성, 백승희, 이형노, 박주현, 오윤정, 신승수, 최영화, 박광주, 황성철

Significance of Corticosteroids and Their Relationship with Other Parameters in Patients with Sepsis

Keu Sung Lee, M.D., Seung Hee Baik, M.D., Hyoung No Lee, M.D., Joo Hun Park, M.D., Yoon Jung Oh, M.D., Seung Soo Sheen, M.D., Young Hwa Choi, M.D., Kwang Joo Park, M.D., Sung Chul Hwang, M.D.

Department of Pulmonary and Critical care Medicine, Ajou University, School of Medicine, Suwon, Korea

Background: Corticosteroids are known to be significant prognostic parameters in sepsis. Recently, an absolute and relative insufficiency of the corticosteroids system has often been reported to often develop particularly in severe sepsis. Degree of such an adrenal insufficiency not only has prognostic implications but also can be used to guide corticosteroids replacement therapy. The 24-hour urinary cortisol levels as well as serum cortisol concentrations were measured to assess the clinical significance and their relationship with the other parameters of sepsis, and also evaluated the clinical implications of the relative adrenal insufficiency.

Methods: 26 consecutive patients with sepsis were enrolled. The basal random serum cortisol, ACTH, ADH, lactate levels and 24-hour urinary free cortisol amount were measured. The rapid ACTH (250 µg) stimulation test was also performed.

Results: Basal serum cortisol levels were higher in the non-survivors than in the survivors. The 24-hour urinary free cortisol levels were higher in the patients with severe sepsis than in those without. The serum cortisol levels strongly correlated with the serum ADH and lactate levels. The 24-hour urinary free cortisol levels strongly correlated with the serum cortisol and lactate levels. The fractional changes in the cortisol levels after the rapid ACTH stimulation tests correlated with the serum cortisol, ADH, and lactate levels.

Conclusion: Both the serum cortisol and 24-hour urinary cortisol were found to be significant prognostic factors in sepsis, and showed a strong correlation with the other parameters. The relative adrenal insufficiency might also be an important clinical parameter. (*Tuberc Respir Dis 2006; 61: 356-365*)

Keywords: Sepsis, Corticosteroids, Cortisol, Relative adrenal insufficiency, Prognosis, Severity

서 론

패혈증은 감염에 의해 유발되는 전신적 염증반응증후군(Systemic inflammatory response syndrome)으로 적절한 항생제 치료와 적극적인 보존적 치료에 의해 최근 사망률이 다소 감소하였다고 하나 아직까지도 중증패혈증과 패혈성속 환자들의 사망률은 30-50%로 매우 높다¹⁻³. 패혈증은 그 병태생리에 있어

서 여러가지 세포와 염증성 사이토카인 및 호르몬들의 활성화와 상호작용이 관여하는데, 그중 스테로이드 호르몬은 생체 항상성을 유지하고 항염증작용을 통해 패혈증으로 유발된 생리적 변화를 조절하는데 중요한 역할을 한다⁴⁻⁶. 패혈증과 같은 심한 감염, 외상, 화상 또는 수술후 환자 등에 있어서 시상하부-뇌하수체-부신 축의 활성화 과정에 의해 스테로이드 호르몬의 생성이 증가하며, 이는 병태생리적으로 스트레스에 대한 방어 및 완화작용을 가지는 한편 그 활성화 정도는 질환의 중증도를 시사하는 임상적 지표로서의 의의 또한 가질 수 있다^{7,8}.

중증 패혈증의 경우에 전술한 바와 같은 기전에 의해 혈중 스테로이드가 증가하는 것이 일반적인 현상이나 실제 연구보고는 다양한 결과를 보인바 있다. 초기 혈중 스테로이드 농도가 높은 경우에 사망률이 높다는 보고들이 대체로 많으나⁹⁻¹² 일부 연구에 있어서

Address for correspondence: **Kwang Joo Park, MD, Ph.D.**
Department of Pulmonary and Critical Care Medicine,
Ajou University School of Medicine, Woncheon-dong
Yeongtong-gu, Suwon, Gyeonggi-do 443-721, Korea
Phone: 031-219-5121 Fax: 031-219-5124
e-mail: parkkj@ajou.ac.kr
Received: Jul. 28. 2006
Accepted: Sep. 19. 2006

는 반대의 결과도 보고된 바 있으며¹³, 예후와 관련성이 없다는 보고들도 있었다^{14,15}. 이와 같이 패혈증의 예후인자로서 스테로이드 호르몬의 의의가 일관된 결과를 보여주지 못한 원인으로서는 최근에 대두된 패혈증에서의 부신결핍현상이 어느 정도 관여할 것으로 사료된다. 이 현상은 패혈증에 있어서 시상하부-뇌하수체-부신 축의 조절기전의 이상으로 인하여 스테로이드의 부족 현상이 나타난다는 것이다¹⁶. 이러한 스테로이드 결핍은 절대량의 부족에 의한 경우도 있으나, 실제로는 상대적 부족현상 (상대적 부신 결핍, relative adrenal insufficiency)이 더 흔히 나타나며, 패혈증에서 더 중요한 의의를 가지는 것으로 부각되고 있다. 이는 패혈증에서 기저 스테로이드 농도는 낮지 않으나 상위 조절기관의 자극에 의한 생성촉진작용이 둔화되는 현상을 말한다^{14,17}.

스테로이드 부족현상의 명확한 기전은 아직 규명되지 않고 있으나 다음과 같은 가설들이 제시되고 있다. 스테로이드의 절대적 부족현상에 있어서는 부신 자체의 손상에 의한 분비능의 감소가 원인이 될 수 있으며, 실제로 패혈성속으로 사망한 환자들의 부검상 약 30%의 환자들에서 양측 부신 출혈 또는 괴사가 관찰되었다는 보고가 이를 뒷받침해준다^{18,19}. 상대적 결핍의 기전으로 제시된 바로는 패혈증에 의한 여러가지 인자들로 인하여 시상하부, 뇌하수체, 부신 등의 상호작용과 조절기능 저하가 초래된다는 것이며, 조직에서의 스테로이드에 대한 저항성 증가 또한 관여할 것으로 추정하고 있다^{6,20,21}. Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) 자극에 대한 코티졸 분비의 반응성이 미약한 환자에서 사망률이 높다는 보고에서 상대적 부신 결핍의 임상적 의의 또한 제시된 바 있으며^{14,22}, 이러한 사실에 근거하여 스테로이드 호르몬이 최근에는 치료에도 이용되고 있는데, Annane 등²은 중증패혈증 환자들에서 스테로이드 치료가 혈압상승제의 요구량을 줄여줄 수 있으며 사망률을 낮출 수 있다는 보고를 하였으며, 그외에도 치료적 효과에 대한 임상 연구가 다수 보고된 바 있다^{23,24}.

현재까지 패혈증 환자들에서 혈중 스테로이드 농도와 상대적 부신 결핍 현상의 임상적 의의 및 스테로이드의 치료적 효능 등에 대한 연구보고는 비교적 많이

알려져 있으나 국내에서의 보고는 미미하며, 더구나 패혈증 환자들에서 혈중 스테로이드와 타 혈중 인자들과의 연관성에 대한 연구는 매우 부족한 실정이다. 실제로 스테로이드 호르몬은 다양한 생리적 상호작용을 가지므로 패혈증과 관련된 혈중 지표들과의 유의한 관련성을 가질 가능성이 있다고 할 것이다. 이에 저자 등은 패혈증 환자들을 대상으로 혈중 스테로이드 호르몬의 임상적 의의 및 다른 인자들과의 연관성을 알아 보았다.

대상 및 방법

1. 대 상

환자군은 2005년 5월부터 8월까지 아주대학교병원 호흡기내과에 입원한 패혈증 환자 26예 (나이: 중앙값 65.5세, 사분위수범위 54.3 - 76.3; 남:여 = 15:11)를 대상으로 전향적 연구를 진행하였다. 이중 중증패혈증 환자들은 19예였고 그 중에서 패혈성속 환자들은 17예였다. 패혈증, 중증패혈증, 패혈성 속의 기준은 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference의 정의에 따라서 분류하였다²⁵. 편의상 저자들은 중증패혈증과 패혈성속에 해당하지 않은 패혈증을 경증패혈증 (mild sepsis)으로 정의하였다. 제외 기준으로는 기존의 부신기능저하증 환자 및 시상하부와 뇌하수체 질환자, 최근 6개월간 2주 이상의 스테로이드 치료를 받았던 환자, 천식환자, 임신부, 18세 미만 환자 등으로 정하였다. 임상인자로는 APACHE II 점수²⁶와 28일 사망률을 측정하였다.

본 연구는 아주대학교병원 임상심의위원회의 승인을 받았고 전 예에서 가능하면 환자의 동의를 득하였으나 환자의 동의가 불가능한 경우에는 보호자의 동의를 득하였다.

2. 방 법

1) 검체채취

실험실검사로써는 혈청 코티졸, ACTH, antidiuretic hormone(ADH), lactate 농도를 내원 24시간 이내에

측정하였으며 24시간 뇨 유리 코티졸을 내원 당일부터 다음날까지 채취하여 측정하였다. Rapid ACTH stimulation test는 24시간 뇨 유리 코티졸을 채취한 직후 시행하였다.

Table 1. Basal levels of various parameters in patients with sepsis

Parameters	Median	Interquartile Range
Cortisol (µg/dL)	21.4	17.6 - 34.7
ACTH (pg/mL)	48.0	29.8 - 79.8
ADH (pg/mL)	7.5	2.3 - 13.5
24hr Urinary Free Cortisol (µg/day)	409.7	199.8 - 833.0
Lactate (mM/L)	2.5	1.2 - 4.8

2) 검사방법

혈청 코티졸 농도와 24시간 뇨 유리 코티졸 측정은 solid-phase radioimmunoassay (Diagnostic Products Corp, Los Angeles, CA, USA)를 이용하여 측정하였다. ADH 농도는 double antibody radioimmunoassay (Bühlmann Laboratories AG, Schönenbuch, Switzerland)를 이용하여 측정하였으며, ACTH의 농도는 immunoradiometric assay (IRMA; Cis-Bio International, Gif sur Yvette, France)를 이용하여 측정하였다.

3) Rapid ACTH Stimulation Test Protocol

기저 혈액을 채취 후 250µg의 tetracosactrin

Table 2 . Comparison of parameters between survivors and non-survivors

Parameters	Survivors (n=19)	Non-survivor (n=7)	p-value
Age (yr)	66(44-76)	65(55-85)	NS*
Cortisol (µg/dL)	20.2(11.7 - 24.0)	47.2(33.5 - 79.7)	<0.01
ACTH (pg/mL)	46.0(28.0 - 65.0)	107.0(33.5 - 899.5)	NS
ADH (pg/mL)	7.4(2.1 - 11.6)	8.8(6.7 - 36.5)	NS
24hr Urinary Free Cortisol (n=12; µg/day)	378.3(189.0 - 741.0)	2875(n=1)	NS
Lactate (mM/L)	1.9(1.1 - 2.9)	5.4(4.4 - 7.0)	<0.01
APACHE II	17.0(10.0 - 21.0)	29.5(26.5 - 34.5)	<0.01

Values are expressed as median (interquartile range)

*NS ; statistically not significant

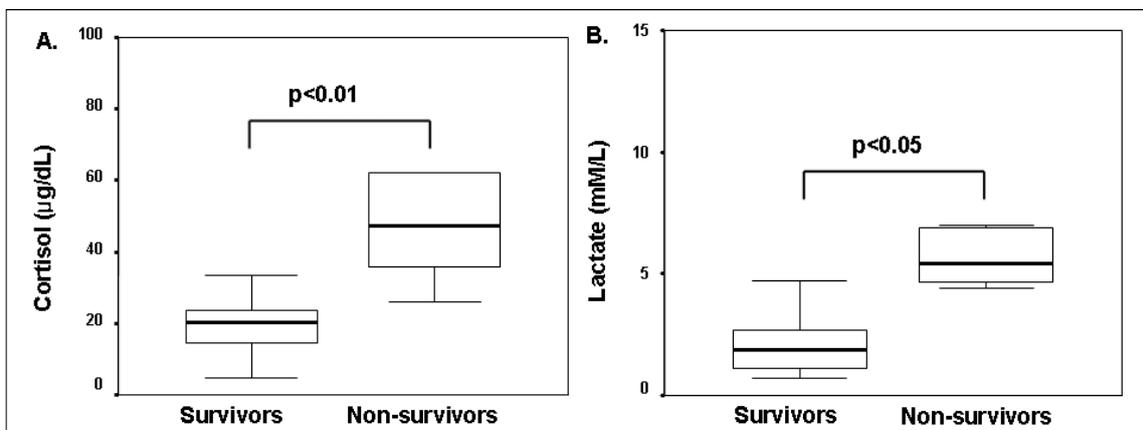


Figure 1. Comparison of serum cortisol (A) and lactate (B) levels between survivors and non-survivors in patients with sepsis.

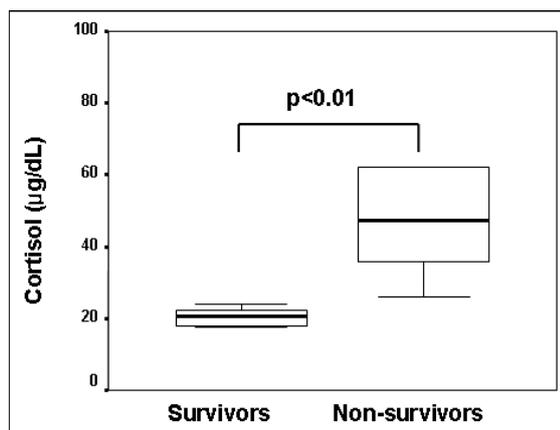


Figure 2. Comparison of serum cortisol levels between survivors and non-survivors in patients with severe sepsis.

(Synacthen®, Ciba Laboratories, Horsham, UK)를 정주 투여후 30분, 60분 뒤에 각각 정맥혈을 채취하여 혈중 총 코티졸 농도를 측정하였다. 기저치에 비해 정 주 30분 또는 60분 뒤에 채취한 혈청 코티졸이 9µg/dL 이상 증가시 Rapid ACTH stimulation test에 대한 반응이 있는 것으로 판정하였다²⁷⁻²⁹.

3. 통계 분석

통계 분석은 SPSS for Windows (version 12, SPSS Inc, Chicago, IL, USA)를 이용하였으며, 측정치가 정규분포를 하지 않았으므로 중앙값 (사분위수 범위)로 표시하였다. 통계학적 결과는 p 값이 0.05 미

만인 경우 유의한 것으로 판단하였다. 군간의 비교는 Mann-Whitney U 검정을 시행하였고, 상관성 분석은 Spearman 검정을 시행하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

총 대상 패혈증 환자수는 26예였으며, 환자들의 내원 28일째 사망률은 27% (총26예중 7예 사망)이었다. 패혈증을 유발한 원인 감염증의 종류로는 폐렴 10예, 요로감염 9예, 농흉 2예, 괴사성 근막염 2예, 중격동염 1예, 심부경부감염 1예, 봉와직염 1예이었다. 패혈증 환자 전체에서 각 인자들의 기본 측정치는 Table 1과 같다. APACHE II점수는 19(12.0 - 28.5)점이었다.

2. 패혈증 환자에서 스테로이드 호르몬 농도의 의의 분석

전체 패혈증 환자군에서 생존군과 사망군의 혈중 스테로이드 및 각종 인자간의 비교는 Table 2와 같다. 사망군에서 생존군에 비해 혈청 코티졸 농도 (p<0.01)와 lactate 농도 (p<0.05)가 유의하게 높았다 (Figure 1). 24시간 뇨 유리 코티졸은 생존군에서 378.3 (189.0 - 741.0) µg/day였고 사망군에서는 1예에서만 측정 가능하였기 때문에 통계학적 분석이 의의가 없었지만

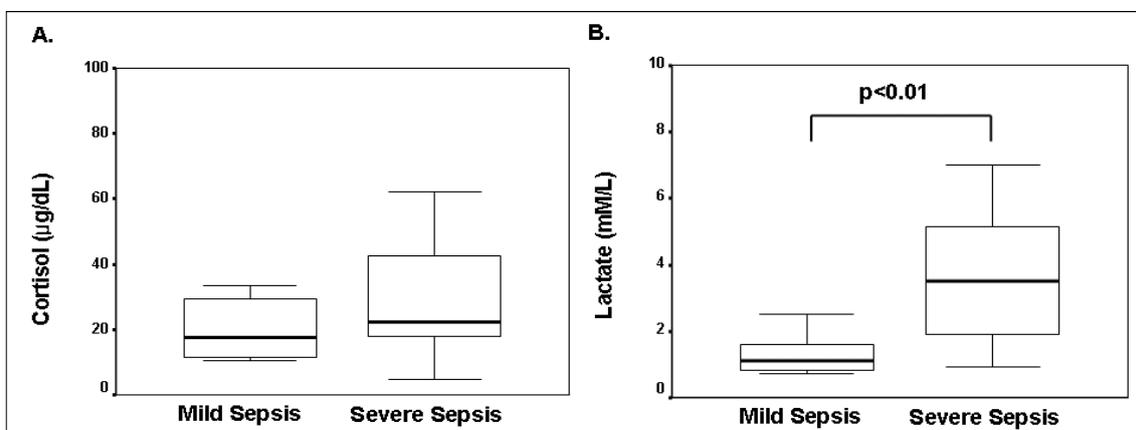


Figure 3. Comparison of serum cortisol (A) and lactate (B) levels between patients with mild and severe sepsis.

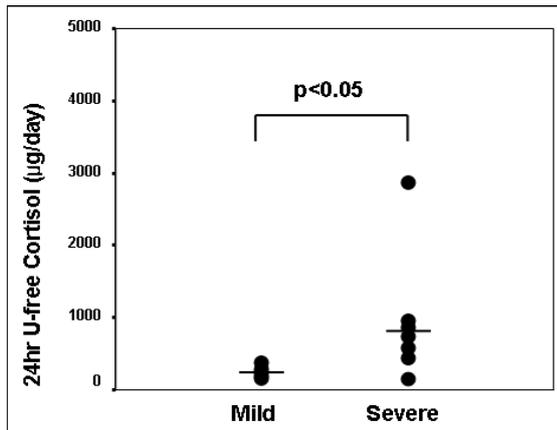


Figure 4. Comparison of 24 hour urinary free cortisol levels between patients with mild and severe sepsis.

2875µg/day로 높게 측정되었다.

중증패혈증 환자군내에서만 분석했을 때에도 사망군은 생존군에 비해 혈청 코티졸 농도가 유의하게 높았다 (Figure 2). 전체 패혈증 환자들 중, 중증패혈증 환자군과 경증패혈증 환자군간의 비교 결과는 Table 3에 나타내었다. 두 군간의 비교시 혈청 코티졸 농도

는 유의한 차이를 나타내지 않았으나, 혈청 ADH 농도($p < 0.05$), lactate 농도($p < 0.01$)는 유의한 차이를 보였다 (Figure 3). 24시간 뇨 유리 코티졸은 12예에서만 측정되었는데 중증패혈증 환자군에서 경증패혈증 환자군에 비해 유의하게 높았다 ($p < 0.05$, Figure 4). 패혈성속이 있었던 군과 없었던 군간을 비교하였을 때에도 중증패혈증과 경증패혈증간을 비교한 경우와 거의 유사한 결과가 나타났다 (data not shown).

3. 스테로이드 호르몬과 기타 인자들간의 상관성 분석

혈청 코티졸 농도, 24시간 뇨 유리 코티졸과 다른 인자들간의 상관관계는 Figure 5에 나타내었다. 혈청 코티졸 농도는 혈청 ADH, lactate 농도와 유의한 상관관계를 보였다. 24시간 뇨 유리 코티졸은 혈청 코티졸, lactate 농도와 유의한 상관관계를 보였다.

4. Rapid ACTH stimulation test 결과 및 기타 인자와의 상관성 분석

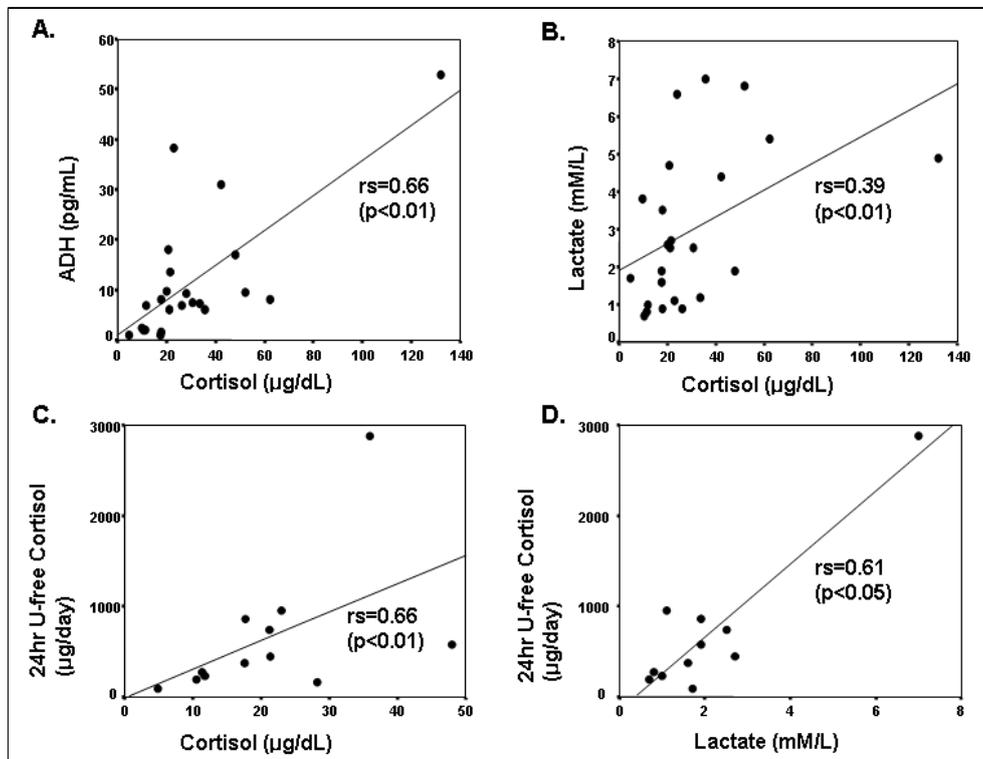


Figure 5. Correlation of serum cortisol and 24 hour urinary free cortisol levels with other parameters in sepsis.

Table 3. Comparison of parameters between patients with severe sepsis and mild sepsis

Parameters	Mild sepsis(n=7)	Severe sepsis (n=19)	p-value
Age(yr)	66(44 - 76)	65(55 - 77)	NS
Cortisol($\mu\text{g}/\text{dL}$)	17.5(11.4 - 30.8)	22.2(18.0 - 43.8)	NS
ACTH(pg/mL)	39.0(22.0 - 70.0)	50.0(32.5 - 95.5)	NS
ADH(pg/mL)	7.0(2.1 - 7.5)	8.8(6.0 - 17.8)	<0.05
24hr Urinary Free Cortisol($\mu\text{g}/\text{day}$)	232.0(174.6 - 328.0)	741.0(441.0 - 954.8)	<0.05
Lactate(mM/L)	1.1(0.8 - 1.8)	3.5(1.9 - 5.4)	<0.01
APACHE II	8(4 - 14)	23.0(17.8 - 30.5)	<0.01

Table 4. Correlation between fractional changes of serum cortisol levels after rapid ACTH stimulation test and other parameters

Parameters	rs	p-value
Cortisol	- 0.804	< 0.01
ADH	- 0.809	< 0.01
Lactate	- 0.674	< 0.05
APACHE II	- 0.432	NS

Fractional change of serum cortisol =
(Peak post-ACTH cortisol level - Basal serum cortisol level) / Basal serum cortisol level

Rapid ACTH stimulation test는 12예에서 시행되었다. 반응군 (n = 8)과 비반응군 (n = 4)과의 비교에 있어서 여러가지 혈청 지표들과 임상적 소견에 있어서 유의한 차이가 없었다.

250 μg 의 tetracosactrin을 정주 투여후 30분, 60분 뒤에 측정된 혈중 총 코티졸 농도 중 최고 농도와 기저 코티졸 농도의 차이를 분자로하고 이를 기저 코티졸 농도를 분모로 나눈값을 코티졸의 기저치에 대한 상대적 변화율로 정의하였고 이와 다른 인자들간의 상관성을 분석한 결과, Table 4에 나타낸 것과 같은 결과를 얻었다. 코티졸의 기저치에 대한 상대적 변화율은 혈청 코티졸, ADH, lactate 농도와 유의한 역 상관성을 보였다.

고 찰

스테로이드 호르몬의 분비는 신체의 스트레스와 교감신경활성화에 대한 중요한 방어기전이며 IL-10 등의 각종 매개물질을 증가시켜 신체내 염증반응을 완화시킨다⁵. 패혈증에서 이러한 스테로이드 호르몬의 증가는 정상적인 반응이나 최근에는 여러가지 기전에

의해 스테로이드 호르몬이 절대적 또는 상대적 부족 상태에 빠져서 질환의 경과에 악영향을 미치는 병태생리적 현상이 알려지고 있다. 상대적인 부신 결핍의 정의는 혈중 코티졸 농도가 정상 또는 높더라도 이 수치가 현재의 생리적 스트레스에 충분한 양이 되지 못하여 환자가 다른 추가적인 스트레스에 적절한 반응을 할 수 없는 상태를 말한다^{14,18}. 중환자실에서 이러한 스테로이드 결핍은 혈압 상승제에 대한 의존성을 증가시키고 지속적인 전신염증반응을 유발하며 다발성 장기부전의 병태생리에 중대한 영향을 미치는 것으로 생각된다^{19,30,31}. 현재까지 발표된 바로는 중증패혈증 환자와 패혈성속 환자에서 초기 혈중 스테로이드 농도가 높은 경우와 상대적 부신 결핍이 있는 경우에 환자의 사망률이 높은 것으로 보고되고 있고^{9,18,27,32}, 일부 패혈성속 환자들 중, 특히 혈압유지를 위해 과도한 치료적 카테콜아민이 요구되는 환자들에 있어서 저용량의 스테로이드 치료는 패혈증에 의한 혈액학적 변화를 호전시키는 것으로 알려지고 있다^{2,33}.

이와 같이 패혈증에서 스테로이드의 병태생리적 및 임상적 의의에 대하여 최근에 많은 관심이 고조되고 있으나 아직 정확한 역할 및 기전에 대해서는 확실하게 밝혀지지 않은 실정이다. 본 연구의 목적은 패혈증 환자들에서 혈중 스테로이드 호르몬의 임상적 의의를 알아보고 패혈증에 있어서 역할을 하는 것으로 알려져 있는 기타 인자들과의 연관성을 알아 보는데 있었다.

이전의 보고들^{9,18,27} 에서와 같이 패혈증 환자들중 중증패혈증 환자군과 패혈성속을 동반한 환자군만 분석했을 때에도 마찬가지로 사망군에서 혈청 코티졸 농도가 높게 나타났으며, 또한 경증을 포함한 전체 패혈증 환자들을 분석했을 때에도 사망군에서 생존군에

비해 혈청 코티졸 농도가 유의하게 높았다. 패혈증에서 혈중 코티졸 농도가 이미 예후인자로서 알려져 있는 APACHE 점수 및 lactate치³⁴와 더불어 유의한 예후 인자로 나타났고 또한 이 지표들이 서로 유의한 상관성을 보였다는 점 등에서 무작위 혈청 코티졸 농도가 패혈증 환자의 초기 평가시 유의한 지표로 이용될 수 있음을 확인할 수 있었다.

본 연구에 있어서 측정된 스테로이드 지표 중에는 이전의 패혈증 연구에서는 알려져 있지 않았던 24시간 뇨 유리 코티졸을 측정하였다는 점이 특기할 만하다. 코티졸 분비는 일중변화가 있어 각각 다른 시간에 채취한 무작위 측정농도를 비교하는 것은 정확한 비교에 있어서 문제가 될 수 있다. 물론 패혈증에 있어서 이러한 생리적 일중변화가 정상반응에 비해 감소한다고는 하지만³⁵ 어느 정도의 변이는 있을 것이므로 24시간 뇨 코티졸의 비교는 결과의 신뢰성을 향상시키는데 유용한 지표가 될 수 있을 것으로 기대할 수 있다. 본 연구에서는 24시간 뇨 유리 코티졸 측정예의 숫자가 적어서 그 의의를 크게 강조할 수는 없겠으나 한가지 유의하게 얻은 결과로서 중증패혈증 환자군과 경증패혈증 환자군간을 비교하였을 때 혈청 코티졸 농도가 유의한 차이가 없었는데 반하여 24시간 뇨 유리 코티졸이 두 군간에 유의한 차이가 있었다는 점은 패혈증 환자들에서 유용한 예후지표로서의 가능성을 제시하였다고 할 것이다.

최근 상대적 부신 결핍에 대한 개념이 널리 알려지고 있다. 실제로 많은 패혈증 환자에서 이러한 현상이 나타나고 이는 예후와도 관련이 있으며 나아가서는 스테로이드 보충치료의 적응증을 결정하는 데에도 지표가 되고 있다. 그러나 여기에서 문제점은 상대적 부신 결핍의 진단 정의에 대한 혈청 코티졸 농도에 있어서 연구자마다 서로 다른 범위를 주장하고 있고, 또한 Rapid ACTH stimulation test에 필요한 ACTH용량에 대한 정확한 기준이 확립되지 않았다는 점이다^{18,27,36}. 패혈성속 환자들에서 Rapid ACTH stimulation test만으로는 상대적 부신 결핍을 판단하기에 부족하다는 보고²⁹도 있었으며, 또한 저용량의 ACTH (1 μ g)를 이용한 Rapid ACTH stimulation test가 생리학적으로 과도한 용량을 사용하는 기존의 표준 Rapid

ACTH stimulation test (250 μ g)에 비해서 잠재적 상대적 부신 결핍을 판단하기에 더 좋은 방법이라는 보고들도 있었다^{37,38}. 본 연구에서는 250 μ g Rapid ACTH stimulation test를 시행하였으나 많은 환자에서 시행하지 못하여 (n = 12), 통계적으로 유의한 분석을 하기에는 다소 무리가 있었다. 분석시에는 기존에 많이 사용되고 있는 Rapid ACTH stimulation test 전후의 혈중 코티졸의 절대적인 증가치보다 코티졸의 상대적 변화비율을 적용하였다. 이는 측정 환자수가 적고 측정치의 변이가 커서 코티졸 증가의 변화비율을 적용하는 것이 보다 적절한 분석일 것으로 생각되었고 또 코티졸 증가의 절대적 수치보다 상대적 변화가 더 중요하다는 보고³⁹에도 근거한 바 있다. 그 결과 상대적 변화율은 혈청 코티졸, ADH, lactate 농도와 유의한 음성 상관관계를 보였고 이는 중증 환자일수록 상대적 부신 결핍이 현저해질 수 있다는 사실을 시사하는 것으로 사료된다.

최근에 저단백혈증을 동반한 중환자들과 패혈성속 환자들에서 혈청 유리 코티졸의 농도 측정이 상대적 부신 결핍의 진단에 총 코티졸 농도 측정보다 도움이 된다는 보고가 있었다^{9,40,41}. 본 연구에서는 혈청 유리 코티졸 농도를 측정하지 않았으나 총 코티졸 농도만의 분석으로도 유의한 결과를 얻을 수 있어 총 코티졸이 패혈증 환자에서 예후인자로서의 의의를 확인할 수 있었으나 향후 혈청 유리 코티졸을 이용한 추가 연구 및 비교 또한 필요할 것으로 생각된다.

그리고 패혈성속 환자들에서 패혈증 초기의 혈청 vasopressin이 증가한다고 알려진 바와 같이⁴² 본 연구에서도 내원 초기에 시행한 혈청 ADH 농도가 정상치에 비해 증가되어 있었으며 Rapid ACTH stimulation test 전후 코티졸의 상대적 변화율과 유의한 상관성을 보였다. 이러한 상관관계는 이 두 인자가 그 조절기작에 있어서 직접적인 상관성이 있는 것인지 또는 패혈증의 중증도에 따라 초래된 단순한 이차적인 결과로서의 일반적인 상관성인지에 대하여 현재로서는 명확하게 규명할 수는 없다. 두 호르몬들이 모두 뇌하수체에서 하향하는 조절기전과 되먹임작용에 의해 조절된다는 점에서 어떠한 상호조절작용의 존재 가능성을 시사할 수도 있으며, 실제로 ADH가 스테로

이드의 분비 조절에 일부 관여하지만⁴³ 이 결과의 정확한 의의분석을 위해서는 두 호르몬간의 상호작용에 대한 추가적인 연구가 필요할 것이다.

본 연구의 제한점은 전향적 연구에 포함된 전체 환자군의 수가 비교적 적었고 특히 상대적 부신 결핍에 대한 연구대상수가 적어 명확한 의의를 제시하기에는 아직 무리가 다소 있는 것으로 생각된다. 또한 패혈증에서 활성화되는 여러가지 염증성 사이토카인이나 카테콜아민계 인자들과의 상관성 분석이 이루어지지 못하였다는 점이 부족하며 향후 이에 대한 추가적인 연구가 이루어지면 좀 더 유의한 결과를 제시할 수 있을 것으로 사료된다.

결 론

패혈증 환자에서 초기 혈중 총 코티졸 농도 및 24시간 뇨 유리 코티졸은 환자의 예후 및 중증도와 관련성이 있고 패혈증의 기타 혈중 지표와 유의한 상관성을 보여 환자 평가에 있어서 유의한 지표로 나타났으며, 상대적 부신결핍의 정도도 패혈증의 혈중 지표들과 상관성을 보였다.

요 약

연구배경: 패혈증에서 혈중 스테로이드 농도는 유의한 예후인자로서 알려져 있다. 또한 최근에는 이러한 스테로이드의 절대적 및 상대적 결핍 현상이 알려지고 있으며, 이는 스테로이드 보충 치료의 지표로도 이용되고 있다. 본 연구에서는 패혈증 환자에서 혈중 스테로이드 농도, 24시간 뇨 스테로이드 양 및 상대적 부신결핍의 임상적 의의와 기타 패혈증의 혈중 지표와의 연관성에 대하여 알아보하고자 하였다.

방 법: 패혈증 환자 26예를 대상으로 초기 혈중 스테로이드와 ACTH, ADH, lactate 등의 농도를 측정하고 24시간 뇨 유리 코티졸 양을 측정하였으며, rapid ACTH stimulation test를 시행하였다.

결 과: 패혈증 환자들에서 사망군은 생존군에 비해 기저 무작위 혈청 코티졸 농도가 유의하게 증가되어 있었다. 중증패혈증 환자들에서 24시간 뇨 유리 코

티졸은 경증패혈증 환자군에 비해 유의하게 증가되어 있었다. 혈청 코티졸 농도는 ADH, lactate 농도와 유의한 상관관계를 나타내었고, 24시간 뇨 유리 코티졸은 혈청 코티졸, lactate 농도와 유의한 상관관계를 보였다. 상대적 부신결핍의 정도는 혈청 코티졸, ADH, lactate 농도와 상관성이 있었다.

결 론: 패혈증 환자들에서 혈청 코티졸 농도 및 24시간 뇨 유리 코티졸은 유의한 예후평가인자로서 나타났으며, 기타 예후 인자들과 유의한 상관성을 보였다. 상대적 부신 결핍의 정도도 유의한 중증도의 지표로 나타났다.

참 고 문 헌

1. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med* 1998;26:2078-86.
2. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
3. Lundberg JS, Perl TM, Wiblin T, Costigan MD, Dawson J, Nettleman MD, et al. Septic shock: an analysis of outcomes for patients with onset on hospital wards versus intensive care units. *Crit Care Med* 1998;26:1020-4.
4. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 2002;53:865-71.
5. El Azab SR, Rosseel PM, de Lange JJ, Groeneveld AB, van Strik R, van Wijk EM, et al. Dexamethasone decreases the pro- to anti-inflammatory cytokine ratio during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2002;88:496-501.
6. Gonzalez H, Nardi O, Annane D. Relative adrenal failure in the ICU: an identifiable problem requiring treatment. *Crit Care Clin* 2006;22:105-18, vii.
7. Barton RN, Stoner HB, Watson SM. Relationships among plasma cortisol, adrenocorticotrophin, and severity of injury in recently injured patients. *J Trauma* 1987;27:384-92.
8. Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC, Thompson WR, Cook D, Beardsley D, et al. Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Intern Med* 1987;147:1273-8.
9. Sam S, Corbridge TC, Mokhlesi B, Comellas AP,

- Molitch ME. Cortisol levels and mortality in severe sepsis. *Clin Endocrinol* 2004;60:29-35.
10. Jarek MJ, Legare EJ, McDermott MT, Merenich JA, Kollef MH. Endocrine profiles for outcome prediction from the intensive care unit. *Crit Care Med* 1993; 21:543-50.
 11. Drucker D, Shandling M. Variable adrenocortical function in acute medical illness. *Crit Care Med* 1985;13:477-9.
 12. Rothwell PM, Lawler PG. Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. *Crit Care Med* 1995;23:78-83.
 13. McKee JI, Finlay WE. Cortisol replacement in severely stressed patients. *Lancet* 1983;1:484.
 14. Rothwell PM, Udawadia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet* 1991;337:582-3.
 15. Bouachour G, Tirot P, Gouello JP, Mathieu E, Vincent JF, Alquier P. Adrenocortical function during septic shock. *Intensive Care Med* 1995;21:57-62.
 16. Burchard K. A review of the adrenal cortex and severe inflammation: quest of the "eucorticoid" state. *J Trauma* 2001;51:800-14.
 17. Bernard G. The International Sepsis Forum's controversies in sepsis: corticosteroids should not be routinely used to treat septic shock. *Crit Care* 2002;6:384-6.
 18. Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM, Ramirez NE, Simon R, Pina T, et al. Adrenal insufficiency occurring during septic shock: incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med* 1995;98:266-71.
 19. Lamberts SW, Bruining HA, de Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997;337:1285-92.
 20. Meduri GU, Chrousos GP. Duration of glucocorticoid treatment and outcome in sepsis: is the right drug used the wrong way? *Chest* 1998;114:355-60.
 21. Prigent H, Maxime V, Annane D. Science review: mechanisms of impaired adrenal function in sepsis and molecular actions of glucocorticoids. *Crit Care* 2004;8:243-52.
 22. Moran JL, Chapman MJ, O'Fathartaigh MS, Peisach AR, Pannall PR, Leppard P. Hypocortisolaemia and adrenocortical responsiveness at onset of septic shock. *Intensive Care Med* 1994;20:489-95.
 23. Oppert M, Schindler R, Husung C, Offermann K, Graf KJ, Boenisch O, et al. Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 2005;33:2457-64.
 24. Yildiz O, Doganay M, Aygen B, Guven M, Keleutimur F, Tutuu A. Physiological-dose steroid therapy in sepsis [ISRCTN36253388]. *Crit Care* 2002;6:251-9.
 25. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003;29:530-8.
 26. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
 27. Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000;283:1038-45.
 28. Venkatesh B, Mortimer RH, Couchman B, Hall J. Evaluation of random plasma cortisol and the low dose corticotropin test as indicators of adrenal secretory capacity in critically ill patients: a prospective study. *Anaesth Intensive Care* 2005; 33:201-9.
 29. Loisa P, Uusaro A, Ruokonen E. A single adrenocorticotropic hormone stimulation test does not reveal adrenal insufficiency in septic shock. *Anesth Analg* 2005;101:1792-8.
 30. Loisa P, Rinne T, Kaukinen S. Adrenocortical function and multiple organ failure in severe sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:145-51.
 31. Annane D, Bellissant E, Sebille V, Lesieur O, Mathieu B, Raphael JC, et al. Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:589-97.
 32. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, Zawadzki JK, Booth JD, Winterer JC, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:39-45.
 33. Annane D, Sebille V, Bellissant E. Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006;34:22-30.
 34. Smith I, Kumar P, Molloy S, Rhodes A, Newman PJ, Grounds RM, et al. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med* 2001;27:74-83.
 35. Voerman HJ, Strack van Schijndel RJ, Groeneveld AB, de Boer H, Nauta JP, Thijs LG. Pulsatile hormone secretion during severe sepsis: accuracy of different blood sampling regimens. *Metabolism* 1992;41:934-40.
 36. Manglik S, Flores E, Lubarsky L, Fernandez F, Chhibber VL, Tayek JA. Glucocorticoid insufficiency in patients who present to the hospital with severe

- sepsis: a prospective clinical trial. *Crit Care Med* 2003;31:1668-75.
37. Rasmuson S, Olsson T, Hagg E. A low dose ACTH test to assess the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol* 1996;44:151-6.
38. Tordjman K, Jaffe A, Trostanetsky Y, Greenman Y, Limor R, Stern N. Low-dose (1 microgram) adrenocorticotrophin (ACTH) stimulation as a screening test for impaired hypothalamo-pituitary- adrenal axis function: sensitivity, specificity and accuracy in comparison with the high-dose (250 microgram) test. *Clin Endocrinol* 2000;52:633-40.
39. Goodman S, Sprung CL, Ziegler D, Weiss YG. Cortisol changes among patients with septic shock and the relationship to ICU and hospital stay. *Intensive Care Med* 2005;31:1362-9.
40. Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 2004;350:1629-38.
41. Ho JT, Al-Musalhi H, Chapman MJ, Quach T, Thomas PD, Bagley CJ, et al. Septic shock and sepsis: a comparison of total and free plasma cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:105-14.
42. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:1752-8.
43. Prigent H, Maxime V, Annane D. Clinical review: corticotherapy in sepsis. *Crit Care* 2004;8:122-9.
-